

日本人において疾患概念が未確立の染色体サブテロメア欠失

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的:

本研究班においては、染色体微細欠失重複症候群の包括的診断体制を構築することが目的である。今年度は、症例が少ないため日本人においては疾患概念が未だに確立しているとは言い難い、9q モノソミーについて報告する。

研究方法:

未診断疾患患者に対してマイクロアレイによるゲノムコピー数解析を行い、診断のサポートを行った中で、9q モノソミーを示す例が2例明らかになった。

結果と考察:

2症例の欠失はサブテロメアから 600-kb 以上あり、EHMT1 遺伝子を含んでいた。EHMT1 は Kleefstra 症候群の原因遺伝子として報告され、9q モノソミー症候群の症状とほぼ一致するため、EHMT1 は 9q モノソミーの責任遺伝子でもある。

結論:

Kleefstra 症候群、9q モノソミーともに日本人における報告が少なく、臨床的な疾患概念が未確立である。疾患概念の確立させ、診療ガイドラインを作成するためには、症例をさらに集積していくことが必要である。

A. 研究目的

本研究班においては、染色体微細欠失重複症候群の包括的診断体制を構築することが目的である。今年度は、症例が少ないため日本人においては疾患概念が未だに確立しているとは言い難い、9q モノソミーについて報告する。

B. 方法

未診断疾患患者に対してマイクロアレイによるゲノムコピー数解析を行った。なお、本研究は学内倫理委員会の承認を得て行い、患者サンプルの収集においては、書面による家族の同意を得て行った。

今年度診断のサポートを行った中で、9q モノソミーを示す例が2例明らかになった。

C. 研究結果

症例は下記のとおりである。

症例1:3歳男児。3歳で歩行不能、有意語なし。自閉スペクトラム症の症状を示す。体格は大き目も、頭囲は平均以下。

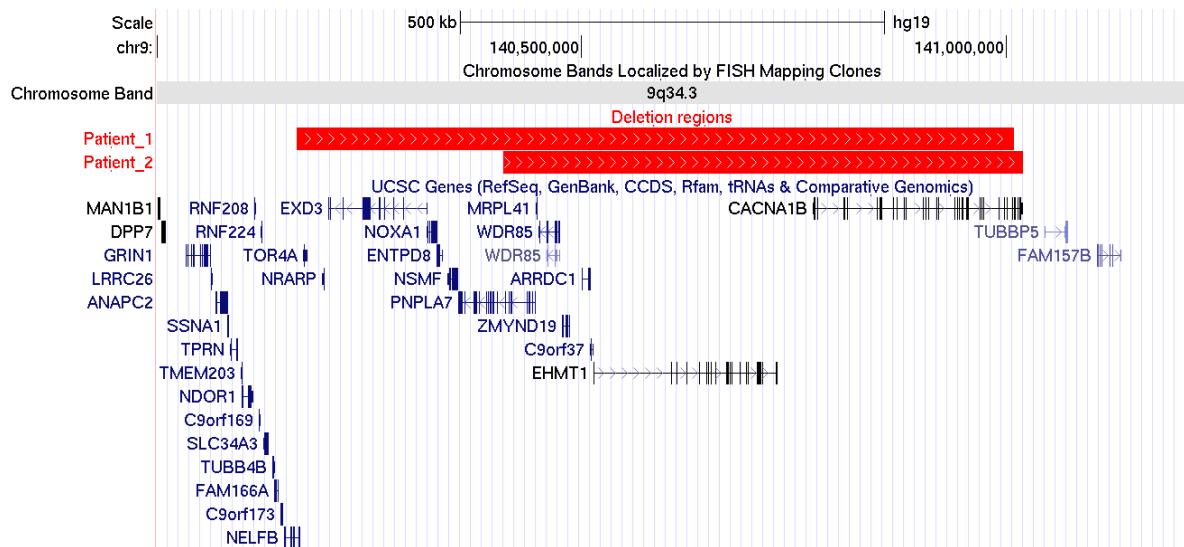
症例2:1歳8か月女児。VSD 自然閉鎖。5か月で無熱性けいれんあり。1歳半で独座付加、有意語なく、頭囲は 44.5cm と小さ目であった。

臨床所見:眼間開離、鼻根部扁平、アーチ状の眉などの共通した顔貌所見あり。

解析結果:両症例とも EHMT1 を含む 9q サブテロメア微細欠失を認め、Kleefstra 症候群と診断した。

D. 考察

9q サブテロメア欠失症候群の患者に共通する特徴は、重度の精神遅滞、低緊張、短頭頭蓋、てんかん発作、両眼隔離症、鼻根



部平坦、テント状の上口唇、および先天性心疾患などであり、2009年、Kleefstraらは、9qサブテロメア欠失症候群類似の症例において、EHMT1変異を明らかにし、EHMT1が9qサブテロメア欠失症候群の責任遺伝子であることを突き止め、以来Kleefstra症候群という呼称が一般化している。しかしながら、本邦における報告例は少なく、長期的な予後や合併症の頻度などの自然歴は定かではない。

E. 結論

Kleefstra症候群、9qモノソミーともに日本人における報告が少なく、臨床的な疾患概念が未確立である。疾患概念の確立させ、診療ガイドラインを作成するためには、症例をさらに集積していくことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto-Shimajima K, Osawa K, Saito M, Yamamoto T: iPSCs established from a female patient with Xq22 deletion confirm that BEX2 escapes from X-chromosome inactivation. *Congenit*

Anom 61; 63-67, 2021.

2. 柳下友映, 下島圭子, 西 恵理子, チョン ピンフィー, 山田 博之, 岡本 伸彦, 永田智, 山本俊至: 日本人 Potocki-Lupski 症候群 7 症例の臨床症状. *脳と発達* in press
3. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T: Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet* 139; 1555-1563, 2020.
4. Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T: Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat* 41; 2119-2127, 2020.
5. Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano R,

- Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano S, Kobayashi K: Pyridoxal may be a better indicator of vitamin B6 dependent epilepsy than pyridoxal 5-phosphate. *Pediatr Neurol* 113; 33-41, 2020.
6. Cappuccio C, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sá J, Low KJ, Dias C, Havlovicová M, Hančárová M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, MD, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Kimberly A. Chapman, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases Program, The DDD study, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N: De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genetics in Med* 22; 1838-1850, 2020.
 7. Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H: Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. *Hum Genome Var* 7; 42, 2020.
 8. Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yanagishita T, Ondo Y, Yamamoto T: Analyses of breakpoint-junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing. *J Hum Genet* 65; 735-741, 2020.
 9. Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T: Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. *Anticancer Res* 40; 4567-4570, 2020.
 10. Kato T, Inagaki H, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Shinkai Y, Kato A, Kanyama K, Mizuno S, Muramatsu Y, Yamamoto T, Shinya M, Tazaki Y, Hiwatashi S, Ikeda T, Ozaki M, Kurahashi H: The involvement of U-type dicentric chromosomes in the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications. *Hum Genet* 139; 1417-1427, 2020.
 11. Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A: Application of Induced Pluripotent Stem Cells in Epilepsy. *Molecular and Cellular Neuroscience* 108; 103535, 2020.
 12. Wakabayashi K, Osaka H, Kojima K, Imaizumi T, Yamamoto T, Yamagata T: MCT8 deficiency in a patient with a novel frameshift variant in the SLC16A2 gene. *Hum Genome Var* 8; 10, 2021.

13. Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T: Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 associated with severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. Hum Genome Var in press
 14. Yamamoto-Shimajima K, Kimoto Y, Watanabe Y, Yamamoto T: Two different MLC1 variants compounded with a common variant S93L in Japanese patients of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Tokyo Women's Medical University Journal 4; 94-97, 2020.
 15. Yanagishita T, Eto K, Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T: A novel PFAFH1B1 splicing variant identified in a patient with classical lissencephaly. Tokyo Women's Medical University Journal in press
 16. Fujita T, Ihara Y, Hayashi H, Ishii A, Ideguchi H, Inoue T, Imaizumi T, Yamamoto T, Hirose S: Coffin - Siris syndrome with bilateral macular dysplasia caused by a novel exonic deletion in ARID1B. Congenital Anomalies in press
 17. Yamamoto-Shimajima K, Ono H, Imaizumi T, Yamamoto T: Novel LAMA2 variants identified in a patient with white matter abnormality. Hum Genome Var 7; 16, 2020.
2. 著書
 1. 山本俊至: 遺伝子検査. お医者さんオンライン h00391. プレシジョン, 東京, 2020.
 2. 山本俊至: 脊髄性筋萎縮症. 周産期遺伝カウンセリングマニュアル 146-148. 中外医学社, 東京, 2020.5.
 3. 学会発表
 1. 山本俊至: 【シンポジウム:わが国における NIPT の在り方を考える】「小児科医の立場から」. 第12回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム-出生前診断を考える -, 東京 (WEB), 2021/03
 2. 山本圭子, 澤石由記夫, 山本俊至: Inverted-duplication-deletion の領域にさらに不均衡転座が付加された過去に報告のない染色体構造異常の1例. 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(WEB), 2021/01
 3. 山本俊至, 山本圭子, 岡本伸彦: SMARCA2 の hot spot 変異は従来の SWI/SNF 複合体症候群とは異なる表現型を示す. 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本 (WEB), 2021/01
 4. 西恵理子, 上原朋子, 要匡, 山本俊至, 小崎健次郎, 岡本伸彦: EBF3 遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状. 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(WEB), 2021/01
 5. 山本俊至: 【生殖シンポジウム1:PGT】日本における遺伝学的検査の現状と PGT の問題点. 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術集会, 金沢 (WEB), 2020/12

6. 山本俊至: 【シンポジウム1 わが国の PGT-A はどこへ?】解析技術; Pros and cons. 第65回 日本生殖医学会 学術講演会・総会, 東京 (WEB), 2020/12
7. 山本圭子, 小野浩明, 今泉太一, 山本俊至: 白質異常を端緒に特定された新規 LAMA2 バリエント. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
8. 山本圭子, 赤川浩之, 荒木 敦, 柳 久美子, 要 匡, 岡本伸彦, 山本俊至: エクソン近傍のイントロン欠失によって生じる PLP1 スプライシング異常. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋 (Web), 2020/11
9. 山本俊至: 【シンポジウム 4; 日本における PGT~臨床研究から倫理まで~】 PGT-A における本邦の課題. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋 (Web), 2020/11
10. 山本俊至, 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 岡本伸彦: ナノポアシーケンスによって明らかになるゲノム構造異常. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
11. 相馬未来, チョン・ピンフィー, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至: 臨床症状より Coffin-Siris 症候群が疑われた患者において認められた新規 EP300 変異. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
12. 村松みゆき, 山本俊至: WAGR 症候群を持つ児への早期療育、特別支援教育の取組みに関する研究; システムティックレビュー. 日本人類遺伝学会 第 65 回大会, 名古屋 (Web), 2020/11
13. 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 西恵理子, 岡本伸彦, 山本俊至: ロングリードシーケンサーを用いた染色体構造異常の解析. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (Web), 2020/08
14. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 矢野珠巨, 永田智, 山本俊至: 重複の両端のコピー数がさらに増えている新規染色体構造異常のメカニズム. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (Web), 2020/08
15. 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至: 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (WEB), 2020/08
16. 山本俊至: 小児神経科医が知っておくべき出生前診断の現状. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (WEB), 2020/08
17. 山本俊至: 脳と発達・B&D 編集委員会主催合同セミナー: 和文・英文両機関誌に求められる使命と役割分担「脳と発達の役割」. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (WEB), 2020/08
18. 山本俊至: 遺伝学的検査普及のため NPO 法人を設立して: その経緯と課題. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (WEB), 2020/08
19. 山本俊至, 山本圭子: 疾患特異的

iPS 細胞を用いた CDKL5 てんかん脳症の病態解明. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (WEB), 2020/08

20. 大松泰生, 高橋幸利, 植田佑樹, 永井康平, 井田久仁子, 臼井大介, 山口解冬, 大谷英之, 池田浩子, 重松秀夫, 今井克美, 加藤光広, 山本俊至: STXBP1 遺伝子異常 10 症例のてんかんの特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
21. 山崎あや, 宮田理英, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至: 14q サブテロメア欠失の表現型に関する一報告. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
22. 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野 仁, 山本俊至: Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
23. 山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 谷本綾子, 藤井裕士: G 分染法では2つの染色体間での均衡転座と診断された 3 染色体間での不均衡転座. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
24. 村松みゆき, 柳下友映, 下島圭子, 三浦健一郎, 山本俊至: WAGR 症候群患者の実態調査と家族会サポート. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
25. 柳下友映, 佐藤孝俊, 石垣景子, 永田智, 山本俊至: 新規 BICD2 バリエントにより歩容異常・下肢優位の筋力低下を示した母子例. 第 44 回日本遺伝カ

ウンセリング学会学術集会, 宜野湾市 (Web), 2020/07.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他